

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公告

⑫ 特許公報(B2)

昭61-34830

⑪ Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭公告 昭和61年(1986)8月9日

A 61 L 15/03

6779-4C

発明の数 2 (全5頁)

⑬発明の名称 創傷用癒合材料及び該材料の製法

⑮特 願 昭57-22153

⑯公 開 昭57-153645

⑰出 願 昭57(1982)2月16日

⑱昭57(1982)9月22日

優先権主張

⑲1981年2月16日⑳西ドイツ(DE)㉑P3105624.5

⑲発 明 者

エーベルハルト・ツイ
ムメルマン

ドイツ連邦共和国ミュンステル・アム・ブラーケン16

⑲発 明 者

ウルリッヒ・シーレ

ドイツ連邦共和国ミュンヘン・シユウエーデンストラーセ
68

⑲出 願 人

ホルモソーヒエミー・
ミュンヘン・ゲゼルシ
ヤフト・ミト・ベシユ
レンクテル・ハフツ
グドイツ連邦共和国ミュンヘン45フライジンゲル・ランドス
トラーセ74

⑲代 理 人

弁理士 江崎 光好 外1名

審 査 官

近 藤 兼 敏

⑲参考文献

特開 昭54-135214 (JP, A)

特開 昭55-58163 (JP, A)

1

2

⑲特許請求の範囲

1 コラーゲンと血液凝固を生じさせる物質とを含有する創傷用癒合材料にして、基体として部分的又は全体に、フィブリノーゲン、因子XⅢを含有するフィブリノーゲン又はそれらの混合物を含有するフィブリノーゲン成分及びトロンビン、体液の存在下でトロンビンを遊離する物質又はそれらの混合物を含有するトロンビン成分の混合物で被覆されたコラーゲン担体から成ることを特徴とする前記材料。

2 コラーゲン担体がコラーゲンホームである、特許請求の範囲第1項記載の材料。

3 0.05ないし20mg/cm²の量のフィブリノーゲン粒子を含有する特許請求の範囲第1項又は第2項記載の材料。

4 0.5ないし5mg/cm²の量のフィブリノーゲン粒子を含有する特許請求の範囲第3項記載の材料。

5 トロンビン又はトロンビンを遊離する粒子を1cm²当たり1μgから5mgの量含有する、特許請求

の範囲第1項から第4項までのいずれかに記載の材料。

6 トロンビン又はトロンビンを遊離する粒子を1cm²当たり50μgから1mgまでの量含有する、特許請求の範囲第5項記載の材料。

7 コラーゲン担体を部分的又は全体にフィブリノーゲン、因子XⅢを含有するフィブリノーゲン又はそれらの混合物を含有するフィブリノーゲン成分及びトロンビン、体液の存在下でトロンビンを放出する物質又はそれらの混合物を含有するトロンビン成分との混合物で被覆することを特徴とする、コラーゲンと血液凝固を生じさせる物質とを含有する創傷用癒合材料の製造法。

8 フィブリノーゲン成分及びトロンビン成分を単独で又は一緒に、少なくとも主たる割合が有機溶剤から成る媒体に懸濁させ、必要な場合には混合し、コラーゲン担体の一つの又は双方の表面に塗布し、次いで溶剤を蒸発させる、特許請求の範囲第7項記載の方法。

9 懸濁液を噴霧する特許請求の範囲第8項記載

の方法。

10 フィブリノーゲン成分及びトロンビン成分を固体の形で主に有機溶剤から成る媒体で又は少量の水で予め湿めらしたコラーゲン担体上に施す、特許請求の範囲第7項記載の方法。

発明の詳細な説明

本発明はコラーゲン担体、フィブリノーゲン成分及びトロンビン成分から成る創傷用癒合材料並びに該材料の製造方法に関する。

結合組織の主要な蛋白質であるコラーゲンを創傷の治療に使用することは既に知られている。コラーゲンは例えば獣皮及び腱から物理的及び化学的方法によつて分離及び変性して、コラーゲン薄片、フリース (vlies) 又はフォーム (schaum) として創傷に適用することができる (ドイツ特許出願公告第1617780号明細書)。

局所の止血及び組織の癒着を血液凝固因子、例えばフィブリノーゲン、トロンビン及び血液凝固因子XⅢにより達成することも知られている。

心臓外科学における止血のためのフィブリノーゲンとコラーゲンとの組合わせも既にウィーン・メド・ヴシユル (Wien med Wschr) 7、86～89 (1976) に記載されている。もちろん、その適用には多くの時間と材料が必要である：凍結乾燥された人間のフィブリノーゲンを37℃に加熱し、コラーゲンフリース上に施し、そこにトロンビンの水溶液及び因子XⅢの水溶液を添加して凝固させ、その後形成されたフィブリンで被覆された側面を有するコラーゲンを出血している箇所に押しあてる。しかし創傷上への移乗の正しい時点を推計することは困難である。付着物が一時期よりも早く移乗した場合、凝固因子が望ましくない領域内へ、例えば血管内へ流出し、付着物が時期よりも遅く移乗した場合、十分な癒着がもはや起らない。手術の際予期せず生じる出血に反応し得るためにフィブリンで浸漬されたコラーゲンの十分に多い量を常に準備しなければならない；その際このコラーゲンはしばしば使用されず、廃棄されねばならない。

血液凝固因子XⅢ及びトロンビンが固着する、40 ドイツ特許出願公開第2914822号に記載されている創傷用癒合材料もこの問題を解決することができない。というのは血液凝固のために同様に必要なフィブリノーゲンがこの材料に含有されてい

いからであり、その故この材料は例えば消耗凝固症 (Verbrauchskoagulopathie) に不適當である。

5 今や驚くべきことに本発明者は血液凝固に必要な全成分を同時に含有し、これらの成分が使用時に初めて反応するために比較的長い時間にわたつてすぐに使用できる状態で貯蔵することのできる材料を見出した。血液凝固に必要な因子をコラーゲン担体上に少なくとも主たる割合が有機溶剤から成る媒体の存在下で適用した時にこれは可能であり、その際成分は驚くべきことにフィブリン形成がまだ又は少なくとも著しい範囲で開始していないのかかわらず、コラーゲン担体上に十分に保持される。

15 それ故本発明はコラーゲンと血液凝固を生じさせる物質とを含有する創傷用癒合材料にして、基体として部分的又は全体に、フィブリノーゲン、因子XⅢを含有するフィブリノーゲン又はそれらの混合物を含有するフィブリノーゲン成分及びトロンビン、体液の存在下でトロンビンを遊離する物質又はそれらの混合物を含有するトロンビン成分の混合物で被覆されたコラーゲン担体から成ることを特徴とする前記材料に関する。なお更に前記フィブリノーゲン成分とトロンビン成分との混合物は通常の添加物、例えばカルシウムイオン、25 プロテアーゼ抑制剤、ヘパリン拮抗物質、線維芽細胞の発芽及び生長を促進する物質、例えばフィブロネクチン並びに感染抑制薬剤を含有することができる。

30 本発明による材料の製造に種々のタイプのコラーゲン、例えば天然コラーゲン又は化学的に変性したコラーゲン、例えば横方向に網状化されたコラーゲン、エステル化したコラーゲンまたは変性されたアミノ基を有するコラーゲンを使用することが

35 ができる。
コラーゲン担体はフォーム (Schaum)、フリースの形で又はフィルム of の形で使用することができる。この際コラーゲンフォームが特に好ましい。

フィブリノーゲン成分として使用することのできるものは動物もしくは人間のフィブリノーゲンであり、0.05ないし20mg/cmの量が合目的的であり、0.5ないし5mg/cmの範囲が特に好ましい。フィブリノーゲンは高度に精製され、少量の因子XⅢを含有する又は凝固因子XⅢが富んだ状態で

5

含有することができる。通常凝固因子XⅢを0.5ないし20U/cm²、好ましくは1ないし10U/cm²含有するフィブリノーゲンを使用する。凝固因子XⅢを単独で添加することもできる。フィブリノーゲンは、結晶の形もしくは無定形の形で又は凍結乾燥物(Lyophilisat)として使用することができる。

トロンビン成分は動物もしくは人間から由来するものであつてよく、1μgないし5mg/cm²の量で使用するのが合目的であり、50μgないし1mg/cm²の範囲が好ましい。トロンビンを遊離する因子の混合物を使用することもできる。このような因子は例えばプロトロンビン及び凝固因子Xaである。

凝固因子のほかに、血液凝固過程及び創傷治癒に影響を与える通常の物質をコラーゲン担体上に施すことができる。プロテアーゼ抑制剤、例えばアプロチニン(1ないし1000U/cm²)並びにヘパリン拮抗物質、例えばプロタミンスクロリド(0.01ないし5mg/cm²)又は線維芽細胞の発芽及び生長を促進すると同時に創傷治癒を促進する因子、例えばフィブロネクチンをコラーゲン上に施すのが特に有利である。全く同様にカルシウムイオンを、例えば塩化カルシウムで2mモルないし2μモル/cm²の量で併用することができる。

本発明による剤は感染抑制剤、例えば殺菌剤(Bakterizide)を含有していてもよい。

本発明による剤の被覆された側面を明らかにするために、施されうる物質に適当な染料、例えばヘミンを混合することもできる。

本発明の重要な目的はフィブリノーゲン粒子とトロンビン粒子又はトロンビンを遊離する粒子とをコラーゲン担体上に、これらが相互に反応せず同時に存在させることである。これは結晶として、凍結乾燥物として又は無定形の形でフィブリノーゲン及びトロンビン粒子又はトロンビンを遊離する粒子に有機溶剤を加え、次いで例えば高回転のミキサーで、場合により大きな結晶の粉碎下で十分に混合して懸濁液を形成することによつて達成することができる。これは二つの凝固因子に対して別々に又は単一工程で行うことができる。凝固及び創傷治癒に影響を与える残りの因子、イオン又は薬剤も既に溶剤中に一緒に懸濁もしくは溶解することができる。その後懸濁液をコ

6

ラーゲン担体上に部分的又は全体に塗布、噴霧又は浸漬して施し、次いで溶剤を室温で又は冷却下に常圧で又は減圧下で蒸発する。フィブリノーゲン及びトロンビン粒子はコラーゲンの表面に付着する。

凝固因子の懸濁のために多数の有機溶剤を使用することができる。少量の水を含有することができる溶剤は十分に揮発性でありかつ凝固因子を非活性化してはならない。このような溶剤もしくは懸濁剤は例えば低級の直鎖状又は分枝状C₁ないしC₈-アルコール、特にn-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール及びエタノール、ケトン、例えばアセトン又はメチルエチルケトン、脂肪族又は脂環式エーテル、例えばジメチルもしくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、エステル、例えば酢酸エチル、ニトリル、例えばアセトニトリル又は脂肪族ハロゲン化炭化水素、例えば四塩化炭素、塩化メチレン又はクロロホルムである。

本発明による材料を製造するその他の可能性はコラーゲン担体を懸濁化に適する溶剤(これは少量の水を含んでいることができる。)で湿めらし、フィブリノーゲン及びトロンビン成分並びに補助材料を同時に又は順次に固体の形で均一に湿めらしたコラーゲン層上に施し、溶剤を蒸発させることにある。この場合も粒子は堅固に表面に付着する。

この方法の変形として、フィブリノーゲン及びトロンビン粒子をコラーゲン担体の表面上に固定させるのに丁度十分な、極めて少量の水でコラーゲン担体を湿めらすことができる。

コラーゲン担体の被覆は部分的又は全体に行うことができる。後に創傷にあてられ側へ部分的に被覆することは手術による創傷の閉鎖に有利である。というのは癒着が癒着されるべき創傷にだけ行われ、一方、内部の創傷と相対する組織との癒着が阻止されるからである。これに反して本発明による材料を空隙の閉鎖と癒合に使用する場合、対応して形成されたコラーゲンホームを凝固因子の懸濁液に浸漬し、全体の被覆が得られる。

水性基体によるフィブリン癒着剤とコラーゲンとの従来公知の組合わせに比して本発明による剤は著しい利点を提供する：

フィブリノーゲン成分とトロンビン成分とが有機溶剤の助成下、即ち著しく水の不在下コラーゲン担体上に施されるので漿液性液体又は血液が入り込むと、先ず溶解し、フィブリンを形成する。従つてフィブリンの生成はまさに正しい場所で正しい時点に行われる。コラーゲン担体を極めて少量の水で湿めらし、次いで固体のフィブリノーゲン及びトロンビン粒子を加える場合にも著しいフィブリンの生成は生じない。というのは水はコラーゲン担体と凝固因子の個々の粒子との間の結合剤としてしか使用されないからである。

本発明による材料の取扱は極めて簡単である。乾燥状態で使用することができる。したがつて手術—手袋及び—道具に接着せず、有利な変形可能な稠度を有する。癒着は先ず創傷上で行われる。フィブリンはコラーゲン担体でしか生じないので、異種の、すなわち人間に由来しない凝固因子も使用することができる。こればビールス—肝炎の伝染の危険を排除することができるという特別の利点を有する。

本発明による材料の貯蔵も簡単である。例えば冷蔵庫の温度又は室温で湿気の除去下フィルム中に融着して無菌的に保存する。

この剤はすべての種類の創傷の治療と創傷の癒合に適する。特に内部及び外部の創傷をふさぎ、癒着するために、手術の縫合を確実にするために、平らな創傷又は創傷の空隙を治療するために使用する。それは例えば抜歯、耳科学の領域での手術又は骨折の後手術又は外傷で生じた大きな又は小さな骨腔—その内部の出血を止めることはしばしば極めて困難である—にも特に適する。

例 1

(牛の) 因子XⅢを含有するフィブリノーゲン1000mg、(牛の) トロンビン25mg、 $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 5mg、アプロチニン (Aprotinin) 250000単位及びプロタミン (例えばクロリドとして) 10mgに細長く、背の高い容器中で、冷却下、上記物質が液体でおおわれるような量の冷却されたエタノールを加える。次に30秒間ウルトラターラックス装置で均一にする。この懸濁液を噴霧器で500cm²のコラーゲンホーム (Kollagenschaum) 上に施す。エタノールを蒸発させる。粒子はコラーゲンホームの表面に付着する。

例 2

(牛の) 因子XⅢを含有するフィブリノーゲン1000mgに細長く背の高い容器中で、この物質が液体でおおわれるような量のn-プロパノールを加える。次に60秒間ウルトラターラックス装置で均一にする。(牛の) トロンビン50mgに細長く、背の高い容器中で、この物質が液体でおおわれるような量のn-プロパノールを加える。次に10秒間ウルトラターラックス装置で均一にする。

二つの懸濁液を一緒にし、噴霧器で500cm²のコラーゲンフィルム上に施す。n-プロパノールを減圧下で蒸発させる。フィブリノーゲン粒子とトロンビン粒子はコラーゲン表面に付着する。

例 3

(牛の) 因子XⅢを含有するフィブリノーゲン1500mg、(牛の) トロンビン50mg及びプロタミン (クロリドとして) 10mgに細長く、背の高い容器で冷却下で上記物質が液体でおおわれるような量の冷却された四塩化炭素を加える。次に30秒間ウルトラターラックス装置で均一にする。この懸濁液を噴霧器で500cm²のコラーゲンフリース (Kollagenvlies) 上に施す。四塩化炭素を蒸発させる。フィブリノーゲン、トロンビン及びプロタミンクロリドの粒子はコラーゲンフリースの表面に付着する。

例 4

500cm²のコラーゲンホームに表面が丁度湿めるまで酢酸エチルを噴霧する。次に固体の形で粉碎した次の物質の混合物を均一に分配する：

(牛の) 因子XⅢを含有するフィブリノーゲン1000mg、(牛の) トロンビン25mg、 $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 5mg、アプロチニン250000単位及びプロタミン (クロリドとして) 10mg。

酢酸エチルを蒸発させる。粒子はコラーゲンホームの表面に付着する。

例 5

人間の因子XⅢを含有するフィブリノーゲン1000mg、人間のトロンビン30mg+プロタミン (クロリドとして) 10mgに細長く、背の高い容器中で冷却下で上記物質が液体でおおわれるような量の、0ないし4℃のn-ブタノールを加える。この懸濁液を噴霧器で500cm²のコラーゲンホーム上に施す。n-ブタノールを減圧下に蒸発させる。粒子はコラーゲンホームの表面に付着する。

9

例 6

(牛の) 因子XⅢを含有するフィブリノーゲン 500mg、(牛の) トロンビン25mg、プロタミン(クロリドとして) 10mgに細長く、背の高い容器中で冷却下で上記物質が液体で丁度おおわれるような量の、0ないし4℃のエタニールを加える。次に30秒間均一にする。この懸濁液中に、円錐形に切った、抜歯の創傷に充填するのに適するコラーゲンホームの切片を浸漬する。エーテルを蒸発させる。粒子はコラーゲンの表面に付着する。

例 7

(牛の) フィブリノーゲン500mg、(牛の) トロンビン25mg、因子XⅢ1000単位及びプロタミン(クロリドとして) 5mgに冷却下で上記物質が液体でおおわれるような量のアセトニトリルを加える。均一にした後、この懸濁液を薄膜塗布機のタ

10

イプで変化する出口すき間を備えた容器中に入れ、均一に500cm²のコラーゲンホーム上に施し、溶剤を蒸発させる。施された粒子は表面に付着する。

5 例 8

500cm²のコラーゲンホームに噴霧器で水を1mgの水が1cm²上に施されるように噴霧する。この水は直ちにコラーゲンホームの表面から吸収される。しかしコラーゲンのマクロ構造は変化しない。その時粘性の表面に牛のフィブリノーゲン500mg、(牛の) トロンビン20mg、アプロチニン200000U/cm²及びプロタミン(クロリドとして) 5mgを微粒子の形で施す。空気中で短時間貯蔵した後、コラーゲンの表面は粘性の稠度を失う。施された粒子は表面に付着する。

15